

**PROSJEKTOPPGAVE MEDISIN**

# **HEREDITÆRE SPASTISKE PARAPARESER I NORGE**



Skrevet av: Marianne Mork, kull H07, september 2012

Veileder: Chantal Tallaksen, professor i nevrologi ved UUS.

## **Innhold**

Formål / innledning .....	s. 3
Problemstilling .....	s. 3
Metode .....	s. 3
Abstract .....	s. 3
Bakgrunn .....	s. 5
Hva er HSP? .....	s. 5
Kliniske symptomer .....	s. 5
Inndeling .....	s. 5
- Type I og type II	
- Ren og komplekse former	
- Molekylær inndeling	
Patogenese .....	s. 6
Undersøkelse og funn .....	s. 6
Differensialdiagnoser .....	s. 7
Behandling .....	s. 7
Prevalens/forekomst .....	s. 8
Mutasjoner med rent uttrykk .....	s. 8
Mutasjoner med komplekst uttrykk .....	s. 8
Resultater .....	s. 11
Innledning .....	s. 11
Nedarvingsmønster .....	s. 11
Debutalder .....	s. 12
Debutsymptomer .....	s. 15
Nedarvingsform og type uttrykk .....	s. 19
Nedarvingsform og type mutasjon .....	s. 22
Diskusjon og konklusjon .....	s. 24
Nedarvingsform .....	s. 26
Debutalder .....	s. 27
Debutsymptom .....	s. 28
Uttrykksform .....	s. 28
Avslutningsvis .....	s. 29
Litteraturhenvisning .....	s. 29

## **Formål / innledning**

Hereditær spastisk paraparese (HSP) er en sjelden og arvelig nevrologisk sykdom. De siste årene har det skjedd en stor utvikling i identifisering av gener med mutasjoner som er sykdomsframkallende i HSP. Dette har kastet nytt lys over patogenesen, og hva som er hensiktsmessig inndeling og klassifisering av HSP.

I den første delen av oppgaven presenteres nåværende kjent kunnskap om sykdommen.

Hovedformålet med oppgaven er en gjennomgang av utvalgte kliniske og genetiske karakteristikk ved HSP i Norge, basert på en database fra Oslo universitetssykehus, avdeling Ullevål. En forskningsgruppe har siden 2003 jobbet med å kartlegge HSP i Norge. Det ble da opprettet en database over pasientene med denne sykdommen, som kontinuerlig oppdateres med ny tilgjengelig kunnskap om individene. Andre del av oppgaven tar utgangspunkt i denne databasen, med hovedfokus på debutalder- og symptomer, identifiserte genotyper og nedarvingsmønster, og klinisk uttrykk inndelt i ren og kompleks form.

I siste del diskuteres kvaliteten av materialet.

## **Problemstilling**

- Hva er HSP? State of the art.
- Databasen på HSP (januar 2012), det norske materialet.
  - Kliniske karakteristika av HSP i det norske materialet (fenotype).
  - Genetiske særtrekk av HSP i det norske materialet (genotype).

## **Metode**

Litteratursøk via [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no) pyramidesøk, med funn fra UpToDate og PubMed, samt egne søk i PubMed. Både "HSP, hereditary spastic paraparesis/paraplegia", "SPG", og "Norway" er brukt som søkeord. Avgrensning av søk er gjort etter skjønn.

Gjennomgang av database fra UUS (januar 2012). Undersøkte parametre er deskriptive for databasen, og formålet har vært å lette oversikten over et komplekst og omfattende datamateriale, samt å se på tendenser i sykdomsbildet, og sammenligne disse med tidligere funn. Det er lagt særlig vekt på nedarvingsform, type mutasjoner, klinisk uttrykk, debutalder, og debutsymptomer. Det er ikke brukt statistiske målinger i oppgaven, og slik er oppgaven avgrenset.

## **Abstract**

This paper first gives an introduction to the neurological disease hereditary spastic paraparesis (HSP), and then concentrates on the database on HSP from Ullevål Sykehus. HSP is a hereditary progressive degenerative disease, with spastic muscular function as the main symptom. However, the disease shows great variety both concerning symptoms and progression, and new understanding of the genetic foundation is increasingly available today.

The database on which this paper concentrates contains a great proportion of all the patients with HSP in Norway, and the purpose is to sum up and make the actual information visible and accessible, and then discuss the findings. The type of

transmission, mutations, clinical form, age of debut, and debut symptoms will be the main focus of the paper.

The age of debut for most patients is before they are 10 years old, but varies greatly for all forms of transmission. As is also found in other populations, dominant HSP tend to more often show a simple expression, and recessive forms tend to more often be complicated, with a greater range of symptoms. Sporadic cases in the database show both forms of expression in a more even distribution. SPG4 is the most common known gene that is mutated, followed by SPG3, SPG11 and SPG31.

There is still a lot of information about the genetic foundation and environmental influence that we still do not know about today, and this will be the main area of focus in the future. Today there is no effective treatment or known prevention of HSP, and the goal for affected individuals is relief of symptoms, and technical aims for everyday life.

With increasing information about genetic mutations and causality, genetic consultation will be easier, and increasingly important for the families and individuals affected.

## **BAKGRUNN**

### **Hva er HSP?**

Hereditær spastisk paraparese (HSP) er en nevrodegenerativ tilstand, som karakteriseres av degenerasjon av lange corticospinale baner, med spastisitet i underekstremitetene som mest uttalte symptom.

### **Kliniske symptomer**

Ved alle former for HSP finner man økt tonus, og progredierende spastisitet i underekstremitetene. I varierende og mindre grad vil svakhet og pareser være til stede (1, 2).

Symptomene oppstår oftest symmetrisk, og starter vanligvis med spastisitet i underekstremitetene, stiv gange, ustøhet og snubletendens. Små barn debuterer ofte med tågange og ”innvertåing”. Oftest er adduktormuskulaturen og leggmuskulaturen affisert, men i svært varierende grad. Adduktorspasmer viser seg ofte ved ”saksegange”. Steget forkortes, utslaget i kneleddet reduseres, og ganghastigheten reduseres dertil. Smerter er ikke et vanlig symptom primært, men kan følge feilbelastning på muskel-skjelettsystemet (2).

De fleste vil utvikle pareser etter flere års forløp, men spastisiteten vil være det mest invalidiserende for pasienten.

### **Inndeling**

Tilstanden viser stor heterogenitet, både klinisk og genetisk. Samme mutasjon kan gi ulik uttryksform og debutalder hos forskjellige individer og familiemedlemmer.

#### **- Type I og type II**

HSP ble opprinnelig inndelt etter debutalder, hvor type I debuterer tidligere enn 35 år, og type II senere enn 35 år. Type I progredierer langsommere og mer variabelt enn type II, som utvikler seg raskere og oftere med muskelsvakhet, sfinkterproblemer og sensibilitetstap (1). Denne inndelingen viste seg å være lite brukbar grunnet den store kliniske heterogeneiteten.

#### **- Ren og komplisert form**

Det har også vært vanlig å dele sykdommen inn i rene og kompliserte former. De rene formene har spastisitet i underekstremitetene som symptom alene, samt eventuelt urindysfunksjon. Varierende grader av sfinkterproblemer er utbredt, som urgeinkontinens, avføringsproblemer, og ereksjonssvikt (1, 2, 5).

De kompliserte formene har assosierte tilleggssymptomer, som kan være både nevrologiske, og ikke-nevrologiske. Eksempler på nevrologiske tilleggssymptomer er cerebellær ataksi, mental retardasjon, kognitiv svikt, epilepsi, retinopati, ekstrapyramidale symptomer, progredierende demens, og polyneuropati. Ikke-nevrologiske tilleggssymptomer kan være retinitis pigmentosa, katarakt, ichtyose og døvhets (1, 2, 5, 6). Autosomt dominante (AD) HSP er oftere rene enn de autosomt recessive (AR), som oftere er kompliserte (7).

Også inndeling i ren og komplisert form har vist seg å ikke alltid være optimalt, da HSP viser større variasjon ut over en slik uttrykksform. Dette illustreres ved at samme type HSP kan være både ren og komplisert hos ulike familiemedlemmer.

#### - Molekylær inndeling

Genetisk diagnostisering har de siste årene blitt økende tilgjengelig, og det er funnet mer enn 48 ulike genotyper som gir sykdommen HSP. De ulike genetiske variantene benevnes SPG (SPastic Gait), og er nummerert etter når de ble oppdaget (1).

Videre undersøkes det også for om arveformen er autosomalt dominant (AD), autosomalt recessiv (AR), eller X-bundet. Der man ikke finner andre affiserte familiemedlemmer, og hvor alle differentialdiagnoser er utelukket, konkluderer man med at det foreligger en sporadisk (SPO) form for spastisk paraparese. En genetisk årsak kan være til stede også her, men uten at man finner en familiær opphopning av sykdommen. Årsakene til manglende tydelig arvegang i en familie kan være flere: liten familie med kun én affisert person, adopterte individer uten informasjon om familien, uklare forhold i familien, som for eksempel farskapsproblemer, sen debut av sykdommen (kan debutere hos far senere enn hos sønn, eller ikke gi symptomer i det hele tatt hos noen), eller simpelthen tidlig dødsfall i familien uten tilgjengelig informasjon om andre medlemmer. Grunnet manglende familiehistorie klassifiseres disse pasientene under SPO. En meget sjelden årsak til manglende familiehistorie kan være de novo-mutasjon hos probanden. Han vil da klassifiseres som SPO, men vil kunne overføre sykdommen på vanlig måte til sine barn.

De autosomalt resessive formene debuterer i noe yngre alder enn de autosomalt dominante. De recessive viser også oftere kompliserte forløp, mens de dominante i større grad er klinisk rene. Likevel er det for alle nedarvingsformer stor variasjon i både debotalder og symptomer (1).

Innsikten i de muterte genenes oppgaver og proteinkodende egenskaper er begrenset, men økende. Man antar at de viktigste områdene som er affiserte er transportsystemene i aksonene og over cellemembraner (SPG4, SPG3, SPG10, SPG11), mitokondriefunksjoner (SPG31), og andre endringer, som påvirker kolesterolmetabolismen, myeliniseringen og cellegjenkjenningen i de cortikospinale nervebanene (1, 3).

Fordi både inndeling i type I og type II, og ren og komplisert form har vist seg ikke å være fullstendig dekkende og korrekt for alle familier og tilfeller med HSP, brukes den molekylære inndelingen i dag i så stor grad det er mulig.

#### Patogenese

Årsaken til sykdomsbildet er antakeligvis selektiv degenerasjon av de lange corticospinale banene, bakhornene, og spinocerebellære aksoner. Redusert antall kortikale motornevroner og forhornsceller har også blitt observert, og demyelinisering av nervebaner er sannsynlig (2). Degenerasjonen er lengdeavhengig, og affiserer derfor underekstremitetene i størst grad. Trolig affiseres energitilførselen til både anterograd og retrograd axonal transport, og dermed blir de lengste axonene mest utsatt (1, 3, 4). I tillegg er forstyrrelser i Golgiapparat-funksjon og mitokondrieapparat sannsynlig (2). Også supraspinale nevroner kan være affisert, og kan forklare den kognitive svikten hos enkelte pasienter med komplisert form for HSP (5).

Et av de vanligste tilleggssymptomene ved kompliserte HSP er cerebellær ataksi. Da blir betegnelsen "spastisk ataksi" ofte brukt. Noen av disse tilstandene klassifiseres primært som ataksi, og andre som HSP, avhengig av hvilket symptom det er som oppstår først og er mest uttalt. Eksempler på spastiske ataksier er ARSACS. Med økende kjennskap til muterte gener, kan genetisk testing bidra til å skille de to sykdommene, særlig der det er tvil om diagnosen (1).

### **Undersøkelse og funn**

Ved undersøkelse vil man alltid finne invertert plantarrefleks og hyperrefleksi i underekstremitetene, som er tegn på sentral affeksjon. Av og til kan hyperrefleksi også forekomme i overekstremitetene. Bakstrengene kan også være rammet, og vil da gi nedsatt vibrasjonssans (1, 2).

### **Differentialdiagnoser**

Symptomer som ved HSP kan oppstå ved alle sykdommer som rammer de øvre motonevronene til bena, og ved skader av den lumbale delen av ryggmargen. HSP er derfor en eksklusjonsdiagnose (2, 5). Differensialdiagnosene er mange, og spesielt ved manglende familiehistorie er omfattende utredning nødvendig. Foruten familieanamnese, legges det også vekt på forløp, assosierte symptomer og funn, eventuell vitaminmangel som medvirkende årsak, toksisk påvirkning, eller underliggende malignitet eller lokale sykdomsprosesser (5).

Symptomet spastisk paraparese er hyppigst forårsaket av multippel sklerose (MS) av primær progressiv form, som i praksis er første og vanligste differentialdiagnose, etterfulgt av tverrsnittslesjoner av ryggmargen (5). Også andre inflammatoriske lidelser i CNS, CP, myelitter, B12-mangel, adrenoleukodystrofi, og adrenomyeloneuropati (AMN) må utelukkes.

### **Behandling**

Det finnes foreløpig ingen kurativ behandling av HSP, og behandlingen er i stor grad symptomatisk. Hovedfokuset blir å lindre plager og smerter, og forebygge komplikasjoner (2). Ofte er tverrfaglig håndtering nødvendig, hvor lege, fysioterapeut, sosionom, ergoterapeut, psykolog og andre faggrupper kan være involvert. Fysisk aktivitet og styrkning av muskulatur, samt tøyinger, er viktig for å unngå feilbelastning på skjelettet. Spastisitet kan lindres med botulinum-toxin eller baklofen tabletter- eller pumpe. I tillegg vil praktiske hjelpemidler være viktig ved økende progresjon av sykdommen.

<b>Medikamentell</b>	<b>Fysioterapi/egentrening</b>	<b>Tverrfaglig</b>
Botulinum-toxin (mot spastisitet).	Regelmessig fysisk aktivitet med hensikt å styrke muskulatur og unngå feilbelastning.	Sosionom, ergoterapeut, psykolog.
Baklofen tabletter/pumpe (mot spastisitet).	Regelmessig og målrettet fysioterapi, med tøyinger og strekning av spastiske muskler etter varmebehandling.	
Behandling av nevro-urologiske problemer.		

Tabell 1. Behandling av HSP.

### **Prevalens/forekomst**

Epidemiologiske studier på ulike populasjoner har vist prevalensrater for HSP fra 2.0-9.6/100 000. Variasjonen skyldes trolig en kombinasjon av noe ulike diagnostiske kriterier mellom de ulike studiene, ulik metodologi, samt geografiske ulikheter (1).

Den første som beskrev HSP i Norge, var H. Skre i 1974. Han estimerte den gang prevalensen av AD HSP i den studerte populasjonen til 12/100 000, og AR HSP til 2/100 000. For de recessive formene var forekomsten av konsanguinitet høy, og bidro sannsynligvis til en høy prevalensen (9). I 2008 ble prevalensen av HSP (hvor SPO ble ekskludert), i en populasjon på 2,63 millioner innbyggere, i Norge estimert til 7.4/100 000, basert på tall for helse Sør-Øst (10). AD form var hyppigst, med en prevalens på 5.5/100 000, og gjennomsnittlig debutalder på 23 år. I vestlige land utgjør disse 70-80% av alle nedarvingsformer for HSP. De recessive har en prevalens på 0.6/100 00 med gjennomsnittlig debutalder 17 år, og de sporadiske med kjent mutasjon har en prevalens på 1.3/100 000 (10).

### **Mutasjoner med rent uttrykk**

SPG4 er den hyppigste formen for ren HSP, hvor genet SPAST er mutert. SPAST koder normalt for proteinet spastin. En mutasjon i SPAST finnes i omtrent 40% av AD HSP (1, 8). SPG4 skyldes trolig en "loss of function"-patogenetisk mekanisme, hvor et visst terskelnivå av spastin er nødvendig for normal axonfunksjon. Man har sett alle ulike mutasjoner i genet spastin, som missense-, nonsense-, splicing site-, og delesjon. Videre har sykdommen variabel penetrans, med mellom 20-25% asymptomatiske bærere (1, 5).

Den nest hyppigste formen for ren HSP er SPG3A, som utgjør 10% av dominante HSP (1, 8). SPG3A forårsakes av mutasjon i genet SPG3, og endrer trolig funksjonen for det kodede proteinet atlastin. Mutasjonen er hyppigst av missense type. Symptomene likner de hos SPG4, men SPG3 har tidligere debutalder, og kraftsvikt som mer fremtredende symptom (5). SPG3 kan også være ledsaget av en mild axonal nevropati. Likevel beskrives SPG3 som er ren form for HSP, da spastisk paraparese er den mest fremtredende presentasjon.

SPG31 representerer sannsynligvis 7% av de dominante formene for HSP i en europeisk populasjon. Mutasjon i dette genet koder normalt for mitokondrieprotein REEP1, og er oftest av missense type (1). Her er også assosiert nevropati ikke sjelden.

Videre har AD rene former for HSP blitt vist i noen familier med mutasjonene SPG6, SPG8, SPG10, SPG13 og SPG33. De aktuelle genene for SPG12, SPG19 og SPG37 har enda ikke blitt identifisert, men tilhører fortsatt AD ren HSP (1).

AR former for ren HSP er langt sjeldnere enn de AD, og inkluderer SPG5, SPG24, SPG28 og SPG30. SPG5 er trolig relatert til CYP7B1 (1).

### **Mutasjoner med kompleks uttrykk**

Flere AR enn AD mutasjoner er funnet for kompleks HSP. Den vanligste er SPG11, der mutasjoner i genet KIAA1840 oppstår, og utgjør 21% av AR HSP. Deretter følger SPG15, som utgjør 15% av AR HSP. Andre kjente gener for HSP gir SPG20, SPG21 (kun rapportert i Amish populasjon) og SPG7 (4%). SPG7 inneholder mange ulike polymorfismer, som man tror kan fungere som genetiske modifierere, og foreligger



ofte i heterozygot form (1). Ved mange AR HSP finner man tynn corpus callosum, noe som kan brukes som markør for disse.

SPG9, SPG17, SPG29 er de sjeldne AD formene for kompleks HSP. Mange mutasjoner som finnes i rene former for HSP kan også gi komplekse bilder, som SPG10, som utgjør også 10% av de komplekse HSP (1).

De fleste X-lenkede HSP er komplekse. SPG1 koder for L1CAM og gir MASA (mental retardasjon, afasi, shuffling gait, adduserte tompler). SPG2 koder for proteolipidprotein 1, PLP1, en komponent i myelin. SPG2 er allelisk med Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD. Her har flere ulike mutasjonsformer blitt detektert, og kan være årsaken til ulike patogenetiske mekanismer for sykdommene. Flere rene HSP er imidlertid også assosiert med PLP mutasjoner. Genet for SPG16 er hittil ukjent (1).

Dominante (70-80%)	Recessive (10%?)	Sporadiske (10-20%)	X-bundet recessive
SPG4 (Kromosom 2p21.3) 40-50% av de dominante. Debut i alle aldre. Relativt mildt forløp. 50% har blæreforstyrrelser. Assosiert med lett kognitiv svikt.	SPG11 (Kromosom 15q21.1) 20 % av de recessive. Tidlig debut, mental retardasjon og dysartri. MR viser oftest hbit substansforandringer og atrofi av corpus callosum.	Klassisk klinisk forløp, ingen positiv familieanamnese. Differensialdiagnoser er utelukkede. Sykdomsgivende mutasjoner påvises hos 10-15%.	Sjeldne, kompliserte, tidlig debut i barnealder.
SPG3 (Kromosom 14q11-q21) 10-15% av de dominante. Tidlig debut (<20 år). Vanligvis mildt til moderat forløp.	SPG7 (Kromosom 14q24.1) Nest hyppigst av de recessive. Foreløper både som ren og komplisert form.		SPG1 (Kromosom Xq28) Mental retardasjon, afasi, gangvansker, ”adducted thumbs” (MASA), hydrocephalus. MR viser myeliniseringsdefekter.
SPG31 (Kromosom 2p11.2) 5-8% av de dominante. Stor variasjon i debutalder. Mild form.	SPG15 (Tidligere Kjellins syndrom) (Kromosom 14q24.1) Debut <30 år. Kognitiv svikt, nevropati, distal amotrofi, cerebellær ataxi og maculapigmentering kan forekomme. MR som ved SPG11 samt kan ha cerebellær atrofi.		SPG2 (Kromosom Xq22) Pelizaeus-Merzbacher syndrom. Svært variabel alvorlighetsgrad. MR viser hypomyelinisering
SPG10 (Kromosom 12q13) Sjeldnere. Debutalder 1-50 år. Assosiert med mild perifer nevropati i underekstremitetene.			

Tabell 2. Genmutasjoner ved de ulike formene for HSP (2, 9).

Ren form		Komplisert form		
AD	AR	AD	AR	X
SPG3, SPG10, SPG12 Debut barn/ungdom	SPG5, SPG24, SPG28, SPG30	SPG9, SPG17, SPG29	SPG7, SPG14, SPG27, SPG11 (AR-HSP-TCC), SPG15 (Kjelli syndrom), SPG20 (Troyer syndrom), SPG21 (Mast syndrom), SPG23 (Lison syndrom), 25, 26, 32	SPG1 Koder for L1CAM MASA (mental retardasjon, afasi, shuffling gait, adduserte tompler)
SPG19 Debut voksen		SPG10 10%		SPG2 Koder for proteolipidprotein 1, PLP1, komponent i myelin Pelizaeus-

				Merzbacher disease, PMD
SPG4 40%, bredt debutspekter, koder for spastin				SPG16 Ukjent protein (?)
SPG3A, SPG4, SPG6, SPG10, SPG12, SPG13, SPG19, SPG31, SPG33, SPG37				
SPG3A 10%				
SPG8, SPG13 Bredt debutspekter				

Tabell 3: Ren og komplisert form for HSP, nedarvingsform og SPG-type.

## RESULTATER (datamateriale UUS januar 2012)

### Innledning

Datamaterialet omfatter totalt 304 affiserte individer, derav 184 forskjellige proband og isolerte tilfeller (Tabell 4). Pasientene i databasen kommer fra flere ulike steder i Norge, og er lagt til etter oppsøkende arbeid.

Der data ikke er tilgjengelig i databasen, har disse blitt utelatt fra beregningene, der ikke annet er bemerket. Dette gjelder et varierende antall individer for de ulike undersøkte parametrene.

Fordelingen av antall menn og kvinner er relativt lik, med hhv. 146 og 150 personer. For åtte pasienter er kjønn ikke oppgitt (Tabell 4). Det er ikke noen systematisk forskjell i fordeling av undersøkte karaktertrekk mellom kjønnene. Det gjelder både for arve- og uttrykksform.

	Individer	Familier	Menn	Kvinner	Annet
Antall	304	184	146	150	Ukjent kjønn 8

Tabell 4: Antall individer fordelt på kjønn.

Sikkerheten av diagnosesettingen er notert ved 1=sikker, 2=trolig, 3=usikker (Tabell 5). De med diagnose 1 vet man at tilhører HSP, mens man ved diagnose 2 enda ikke med fullstendig sikkerhet kan utelukke alle andre differensialdiagnoser som årsak til sykdomsbildet. Ved diagnose 3 har man ikke kartlagt og utelukket alternative diagnoser, slik at HSP fortsatt er bare en av flere mulige diagnoser etter full utredning. Alle individer i datamaterialet er inkludert i beregningene, uavhengig av sikkerhet av diagnose. Majoriteten, 85% av alle familiene, har en sikker diagnose hos minst ett medlem.

DIAGNOSE	Individer	Familier	% Fam
I	242	157	85,33%
II	20	10	5,43%
III	25	12	6,52%
Usikker	17	5	2,72%

Tabell 5: Antall individer fordelt på sikkerhet av diagnose.

### Nedarvingsmønster

Fordelt på kjent nedarvingsmønster, er autosomt dominant (AD) arvegang hyppigst, med 82 av 184 familier (Tabell 6 og Figur 1). Disse familiene representerer en større mengde individer enn de andre nedarvingsformene, som oftest omfatter kun ett individ per familie/tilfelle.

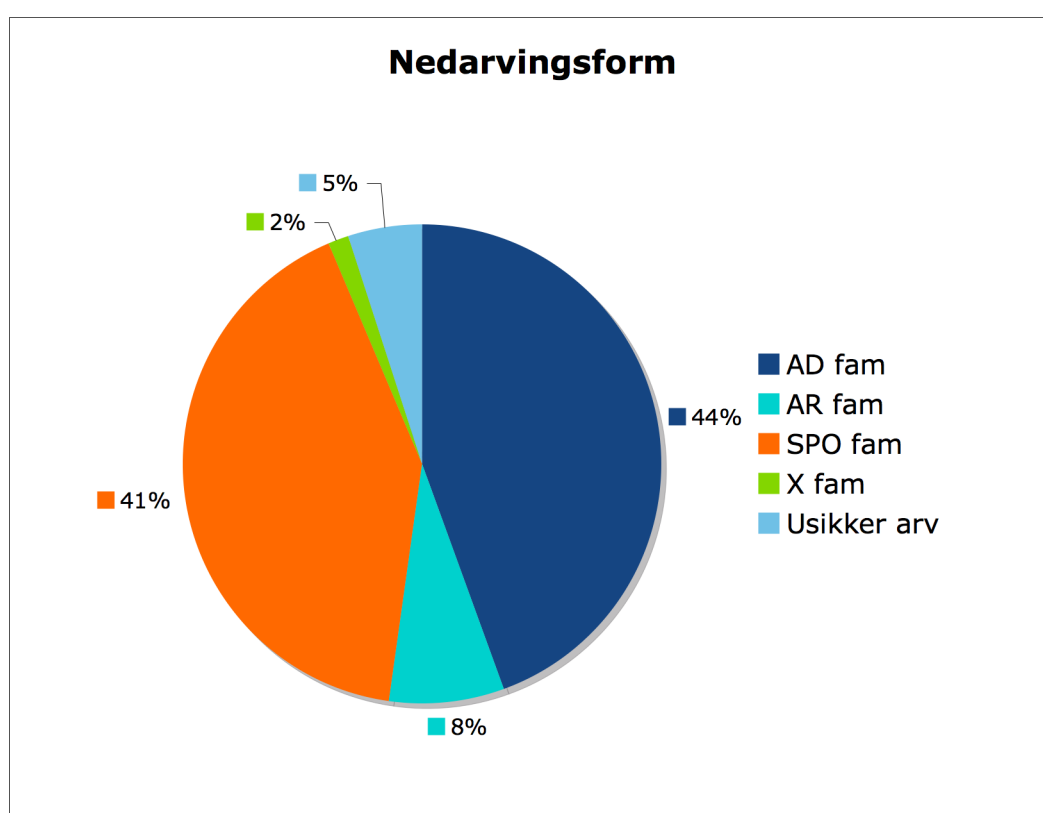
Autosomt recessiv form (AR) er sjeldnere, med 14 familier. Dette har trolig sammenheng med at det i Norge er lite konsanguinitet. Flere vil da være heterozygote for mutasjonen, uten at de utvikler symptomer. Noen av de som i virkeligheten er AR, vil muligens i datamaterialet finnes under den sporadiske gruppen, grunnet små familier hvor man ikke har funnet familiær opphopning.

Sporadiske former (SPO) opptrer nest hyppigst i vår database, med 67 probander. Disse tilfellene er trolig uttrykk for variabel penetrans og ekspressivitet av mutasjoner i familiene, recessive former, eller eventuelt spontane mutasjoner.

Kun tre tilfeller i datamaterialet er X-bundne former, og noen få har ukjent nedarvingsmønster (Tabell 6).

ARVEFORM	Individer	Familier	Menn	Kvinner
AD	174	82	79	93
AR	21	14	11	8
SPO	67	67	37	29
X	3	3	2	1
Usikker arv	39	9	12	6

Tabell 6: Nedarvingsform fordelt på antall individer, familier, og mellom kjønn.



Figur 1: Fordeling av nedarvingsform mellom familier.

### Debutalder

Beregningene er gjort per individ innen hver nedarvingsform. En slik tilnærming er som for debutsymptomer hensiktsmessig, med tanke på den store variasjonen i klinisk uttrykk både innen samme familie og mutasjonsform. Fordelingen av debutalder er gjort per tiår, og alle debuttilfeller etter 50 år er slått sammen i én gruppe for å lette oversikten, da senere debut enn dette er sjeldnere. De med ukjent mutasjonsform, og med x-bundet nedarvingsmønster, er utelatt fra fordelingen. I alt gjelder dette 42 personer. Til sammen er 262 personer inkludert i oversikten over debutalder (Tabell 8).

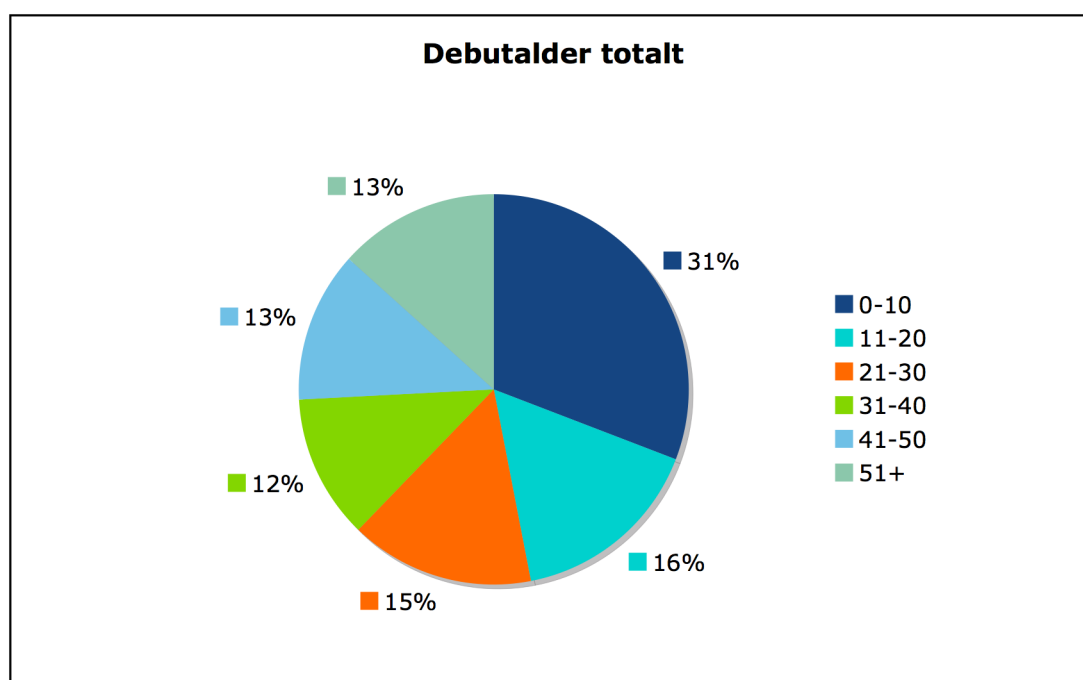
Sett under ett har 81 personer (31%) symptomer før de er fylt ti år, og 163 personer (mer enn 50%) innen 30 års alder (Figur 2). Fordelt på tiår, er andelen individer med

debutalder de første ti leveårene den største gruppen, og deretter er alderen for syptomdebut relativt jevnt fordelt de påfølgende tiår, fram til 50 års alder. Hos de aller fleste debuterer HSP før de er fylt 50 år, og hos bare 35 personer (13%) er debut etter 50 års alder.

Median onsetsalder for AD HSP er 21,5 år (0-65 år), for AR 17,0 år (1-40 år), og for SPO 40,3 år (0-69 år). Gjennomsnittlig debutalder avviker noe fra dette, og er for AD 24,3 år, for AR 17,8 år, og for SPO 33,3 år.

Onset alder	AD	%	AR	%	SPO	%	Totalt	%
0-10	54	31,0%	7	33,3%	20	29,9%	81	30,9%
11-20	32	18,4%	5	23,8%	5	7,5%	42	16,0%
21-30	30	17,2%	6	28,6%	4	6,0%	40	15,3%
31-40	21	12,1%	3	14,3%	7	10,4%	31	11,8%
41-50	22	12,6%	0	0,0%	11	16,4%	33	12,6%
51+	15	8,6%	0	0,0%	20	29,9%	35	13,4%
<b>Totalt</b>	<b>174</b>		<b>21</b>		<b>67</b>		<b>262</b>	
<b>Median</b>	<b>21,5</b>		<b>17,0</b>		<b>40,0</b>		<b>24,0</b>	
<b>Gjennomsnitt</b>	<b>24,3</b>		<b>17,8</b>		<b>33,3</b>		<b>26,1</b>	

Tabell 7: Debutalder for antall individer, inndelt i aldersgrupper og fordelt på nedarvingsmønster.

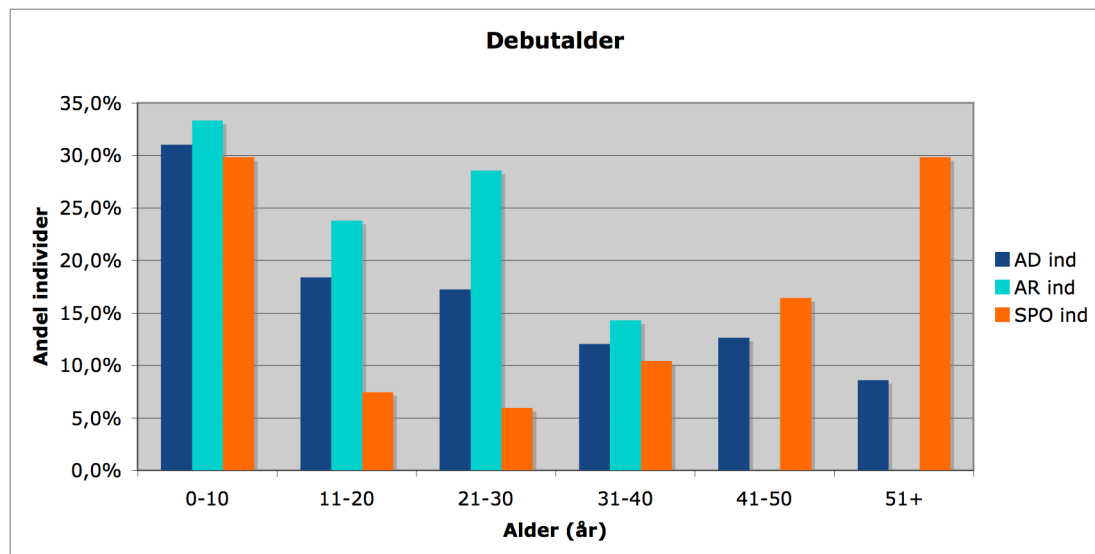


Figur 2: Debutalder for HSP for antall individer, delt på aldersgrupper.

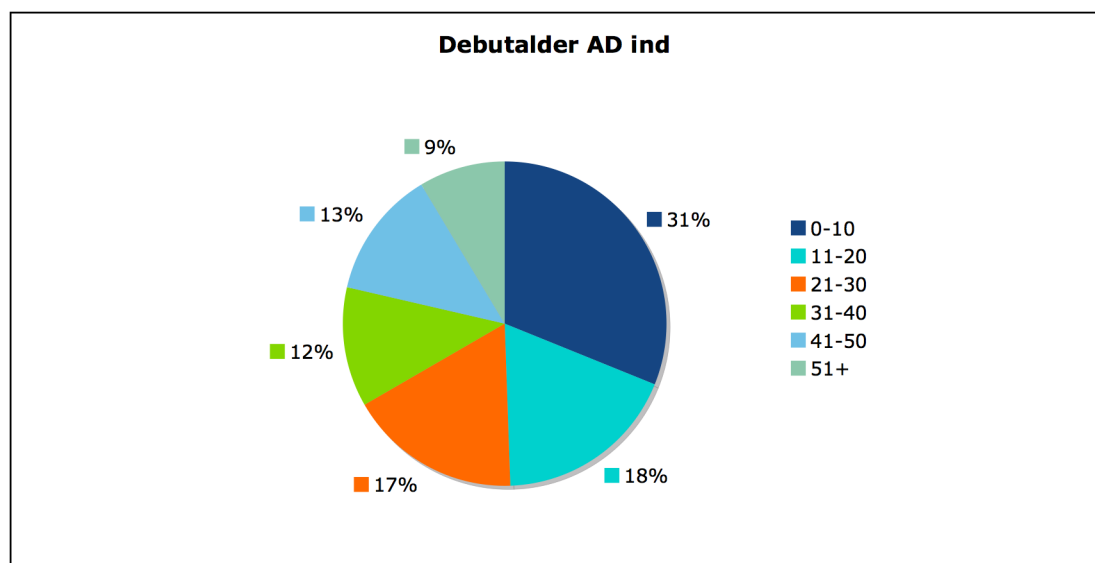
Fordelt på nedarvingsmønster, tenderer recessive former for HSP til å debutere tidligere enn de dominante (Figur 3, 4, 5, 6). Dette samsvarer med funn i andre undersøkelser.

Ingen individer med recessiv form debuterer med HSP etter fylte 40 år i dette datamaterialet. Både for AD, AR, og SPO, er det tilnærmet 30% av pasientene i hver nedarvingsgruppe som debuterer innen ti års alder. Deretter avtar debuthyppigheten hos både AD og AR, men for AR er andelen individer med onsetsalder i aldersgruppen 11-20, og 21-30 år større, enn tilsvarende for AD. AD er etter ti års alder jevnere fordelt i

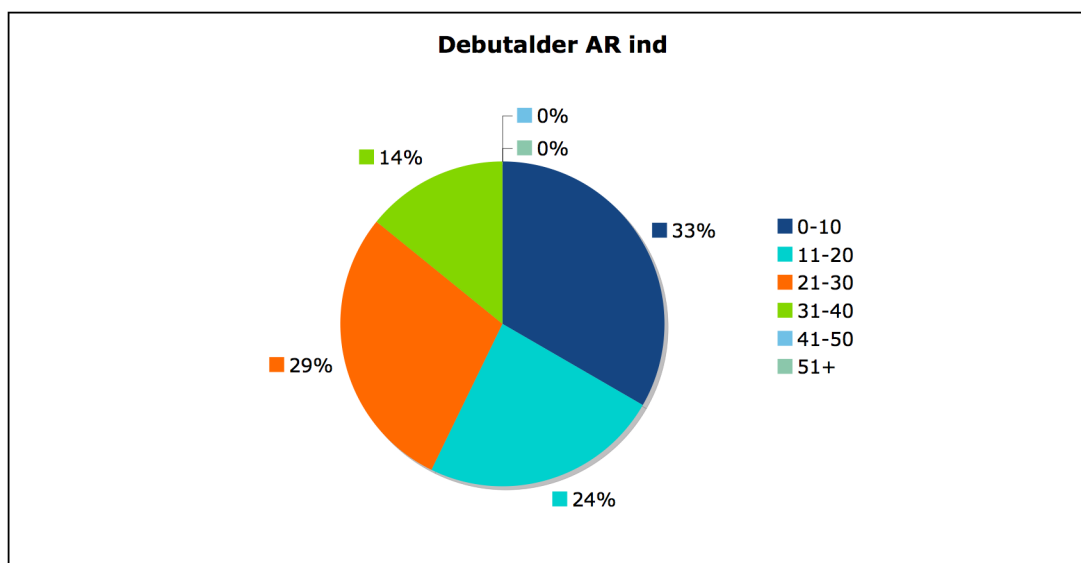
debutalder enn AR, hvor alle i datamaterialet har symptomer innen de fyller 40 år. For SPO, ser vi to topper i debut av HSP, hvor omtrent 30% debuterer før ti års alder, og 30% debuterer etter 50 års alder.



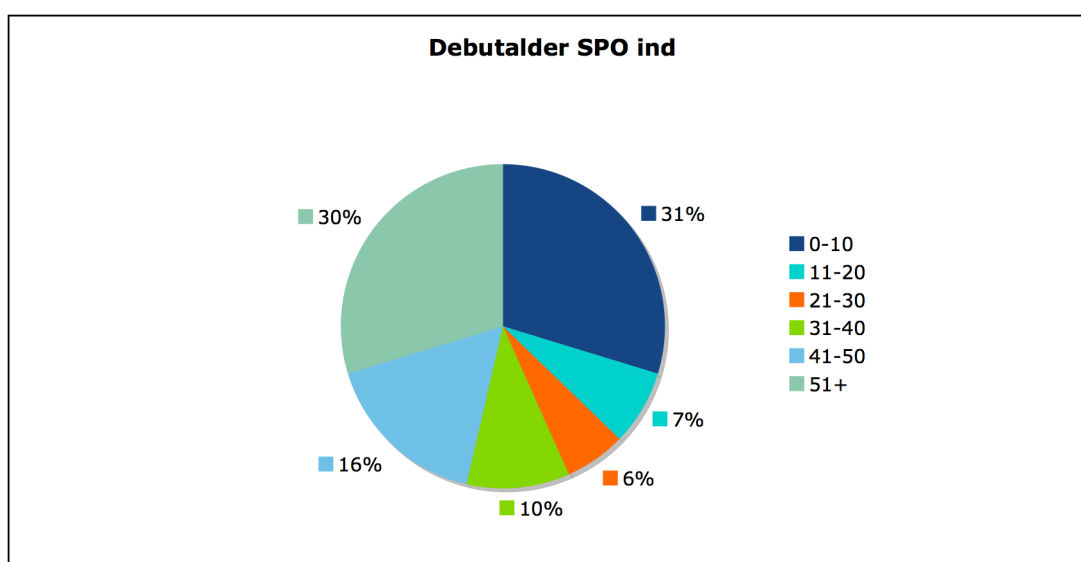
Figur 3: Debutalder, fordelt i aldersgrupper med andel individer innen hver nedarvingsform.



Figur 4: Debutalder, fordeling av individer med AD HSP.



Figur 5: Debutalder, fordeling av individer med AR HSP.



Figur 6: Debutalder, fordeling av individer med SPO HSP.

### Debutsymptom

Som for debutalder, er også oversikten over debutsymptomer gjort per individ, grunnet den store kliniske heterogeniteten (Tabell 8). For noen av personene er nedarvingsform ukjent, og/eller debutsymptom mangler i databasen. Sjeldnere debutsymptomer, som dysartri, hypotoni, dystoni, lærevansker, og MR-funn, angis sjeldent. Hver av de ovennevnte symptomene ses hos 1-2 personer i databasen, og brukes ikke i den skjematiske oversikten her. Det samme gjelder personer med kjent mutasjon, men som er asymptomatiske. Totalt er 60 personer utelatt i analysen av debutsymptom for HSP, og 243 individer er inkludert. Selv om vannlatingsforstyrrelser er et sjeldent første symptom, er disse tatt med, da det blir et relativt hyppig symptom senere i forløpet.

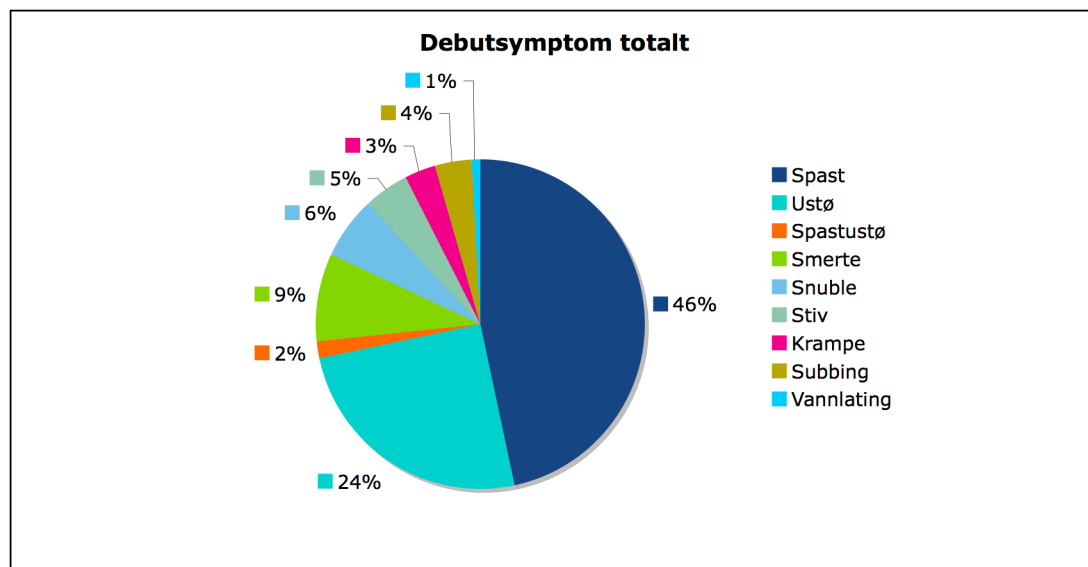
Det vanligste debutsymptomet er spastisitet, og forekommer hos 114 personer (46%) av alle inkluderte pasienter (Figur 7). Deretter følger ustøhet, hos 61 personer (24%). Noen debuterer med både spastisitet og ustøhet, i vårt datamateriale 4 personer (2%).

Enkelte vil oppleve smerter som første tegn, som er tilfelle hos 21 personer (9%) i oversikten. Stivhet er første symptom hos 11 personer (5%), og snubletendens hos 15 personer (6%). Krampe er debutsymptom hos 7 personer (3%), og subbing hos 9 personer (4%). Vannlatingsforstyrrelser er sjeldnere, og er første symptom hos bare 2 personer i datamaterialet (1%).

Pasienter har mange ord for spastisitet, og både ”stiv”, ”subbing”, ”kramper” og ”snubletendens” kan være uttrykk for de samme spastiske symptomer, angitt hos forskjellige individer. Hvis vi legger sammen alle som oppgir disse som debutsymptom, sammen med de som opplever spastustøhet, er det 160 personer (66%) av pasientene med HSP som debuterer med en form for spastisitet.

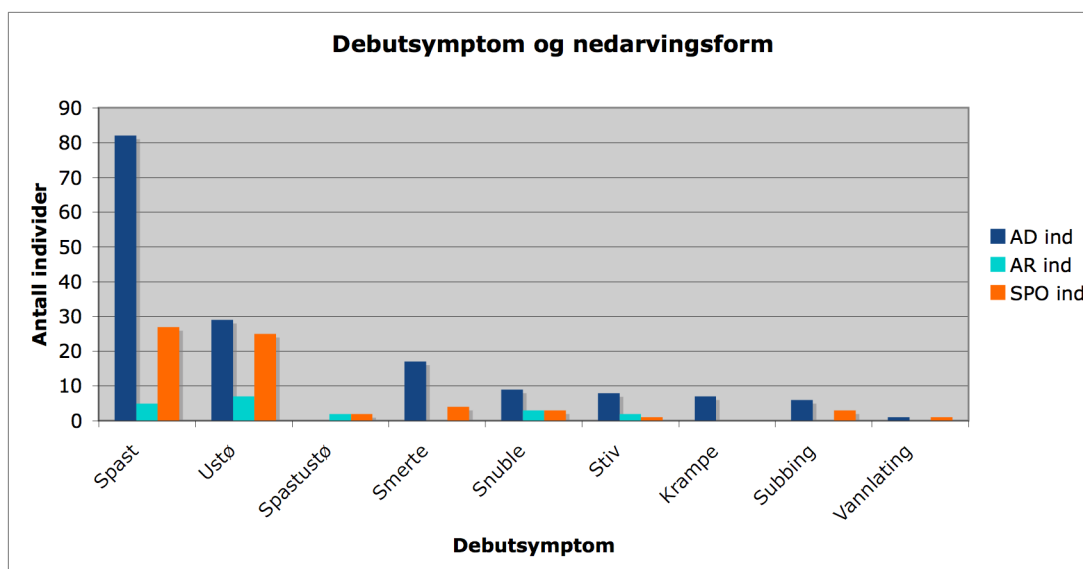
	AD ind	AR ind	SPO ind	Totalt ind
<b>Spast</b>	82	5	27	114
<b>Ustø</b>	29	7	25	61
<b>Spastustø</b>	0	2	2	4
<b>Smerte</b>	17	0	4	21
<b>Snuble</b>	9	3	3	15
<b>Stiv</b>	8	2	1	11
<b>Krampe</b>	7	0	0	7
<b>Subbing</b>	6	0	3	9
<b>Vannlating</b>	1	0	1	2

Tabell 8: Debutsymptomer fordelt på antall individer innen nedarvingsform, og totalt.



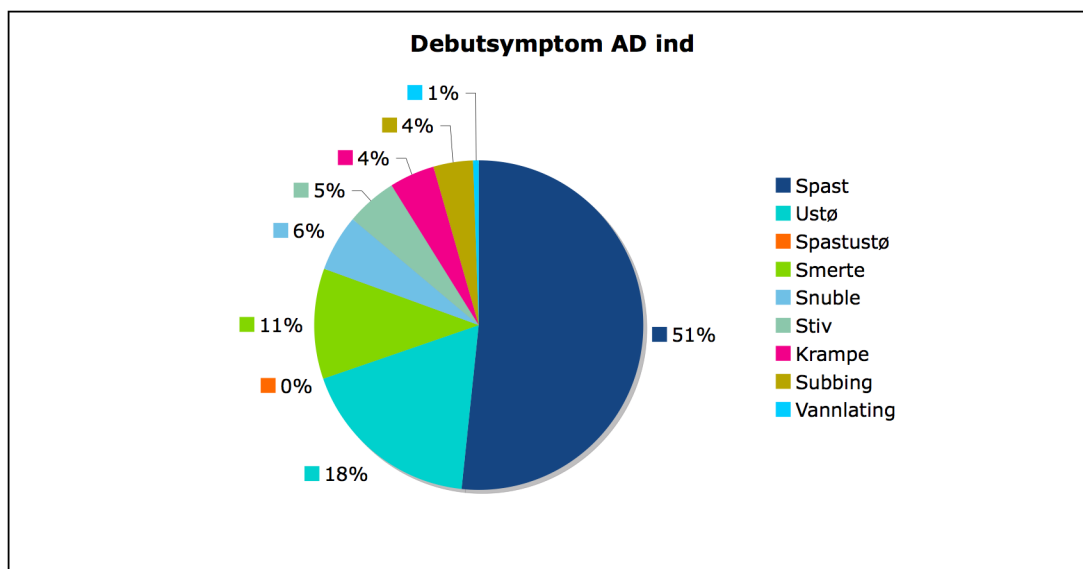
Figur 7: Debutsymptomer andel individer totalt.





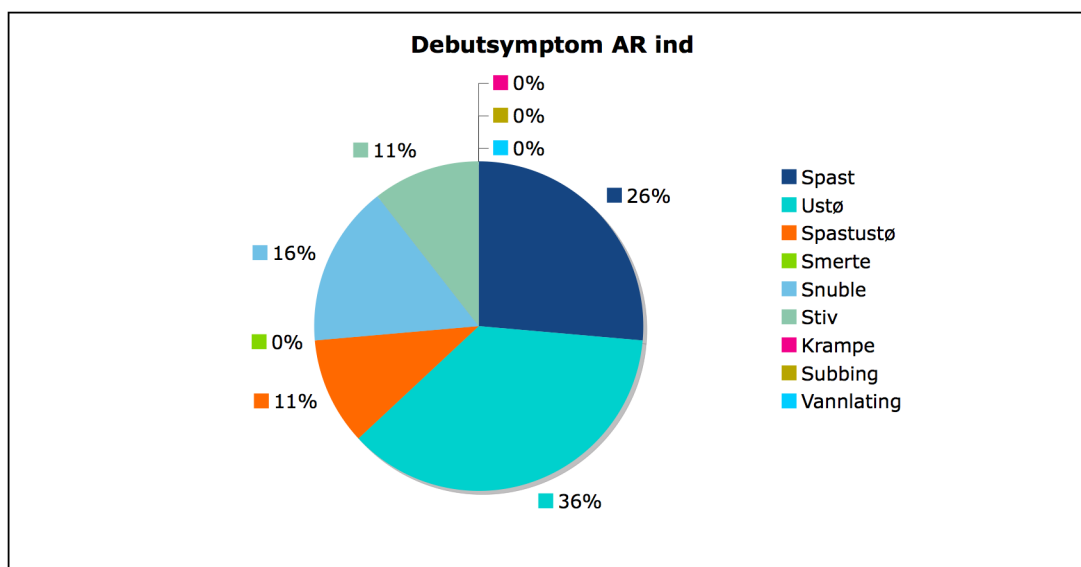
Figur 8: Debutsymptomer antall individer, fordelt på nedarvingsmønster.

Fordelt på nedarvingsform, følger AD individer tilnærmet likt samme mønster for debutsymptom som totalmaterialet (Figur 9). 82 personer (51%) av disse debuterer med spastisitet, 112 personer (70%) hvis vi inkluderer andre uttrykk for spasmer. 29 personer (18%) debuterer med ustøhet, og smerter er debutsymptom hos 17 personer (11%).



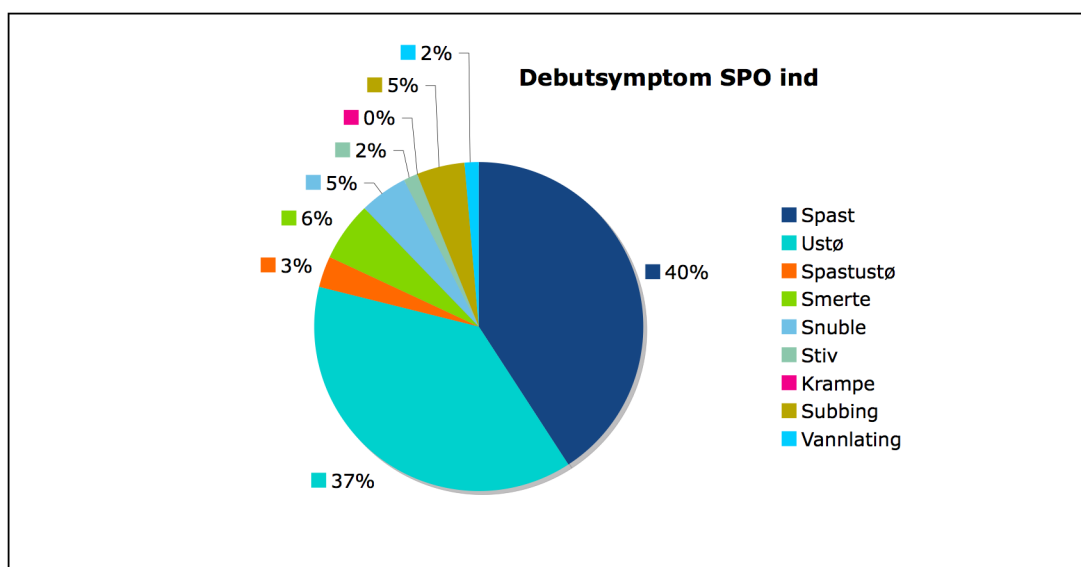
Figur 9: Debutsymptomer, andel individer med AD HSP.

Hos AR er ustøhet hyppigste debutsymptom, hos 7 personer (36%) av individene i materialet, mens spastisitet forekommer hos 5 personer (26%) som første symptom (Figur 10). Ingen av de med AR debuterte med smerter, mens snubletendens og stivhet er relativt hyppig. Om disse symptomene sammenfattes under spastisitet, kan vi si at 9 personer (64%) debuterer med spastisitet som første symptom.



Figur 10: Debutsymptomer, andel individer med AR HSP.

De sporadiske tilfellene har, som de andre nedarvingsformene, også spastisitet som vanligste debutsymptom, hos 27 personer (40%) i datamaterialet (Figur 11). Ustøhet er relativt sett hyppigere enn hos AD og AR, og forekommer hos 25 personer (37%) som første symptom. Få pasienter angir smerter som debutsymptom (4 personer). Sjeldnere er også snubletendens (3 personer), subbing (3 personer), og stivhet og vannlagtingsforstyrrelser (hhv. 1 person hver). Som for AD og AR, kan vi sammenfatte ulike mulige uttrykk for spastisitet til å til sammen inkludere 36 personer (55%).



Figur 11: Debutsymptomer, andel individer med SPO HSP.

Med økende progresjon av sykdommen, vil særlig gangfunksjonen påvirkes og nedsettes. Gjennomsnittlig alder for både når gange uten hjelpemidler ikke lenger er mulig, og for når gange blir umulig, er 47 år (Tabell 9). Fordi sykdommen både debuterer, og utvikler seg svært ulikt mellom ulike affiserte individer, er aldersspennet for når gangfunksjonen påvirkes stort. En av pasientene i materialet har

aldri kunnet gå, mens de fleste vil bli økende bevegelseshemmet med økende alder og progresjon av spastisiteten.

ANDRE SYMPTOM	Gjennomsnitt (range)
Alder gange u hj	47 (15-76)
Alder gange umulig	47 (1-83)

Tabell 9: Gjennomsnittsalder ved gange u/hjelpemidler umulig, og når gange umulig.

### **Nedarvingsform og type uttrykk**

Totalt viser 120 (64%) av probandene ren uttrykksform, og 59 (33%) er kompliserte (Figur 12). 5 (3%) av probandene i datamaterialet er ikke oppført med type uttrykksform.

Forskjellene ses når vi deler inn etter nedarvingsform. Av AD familier vil de fleste være rene, mens for AR er de fleste kompliserte (Tabell 10 og Figur 13). For sporadiske tilfeller er fordelingen mellom rene og kompliserte tilfeller jevnere fordelt.

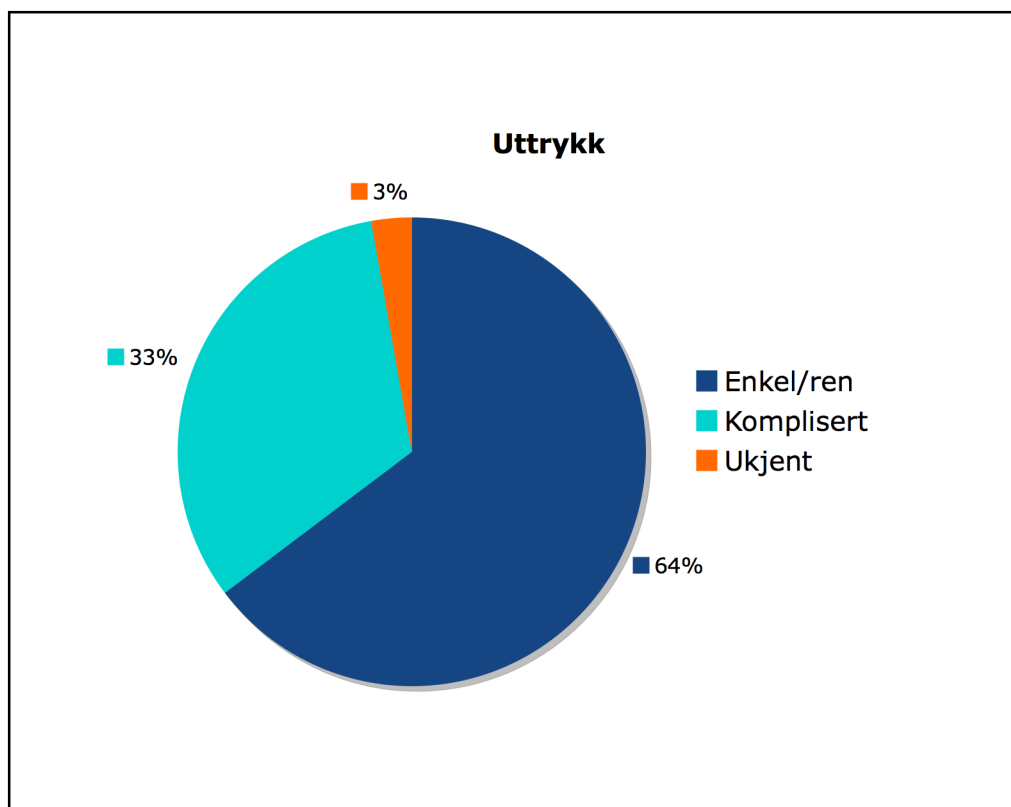
AD probander viser i 85% av tilfellene i datamaterialet en ren uttrykksform, og 14% er av komplisert form (Figur 14).

AR probander viser derimot hos hele 73% et komplisert uttrykk, mens kun 20% uttrykker en ren form (Figur 15). Her er 7% av familiene i datamaterialet ikke angitt med uttrykksform.

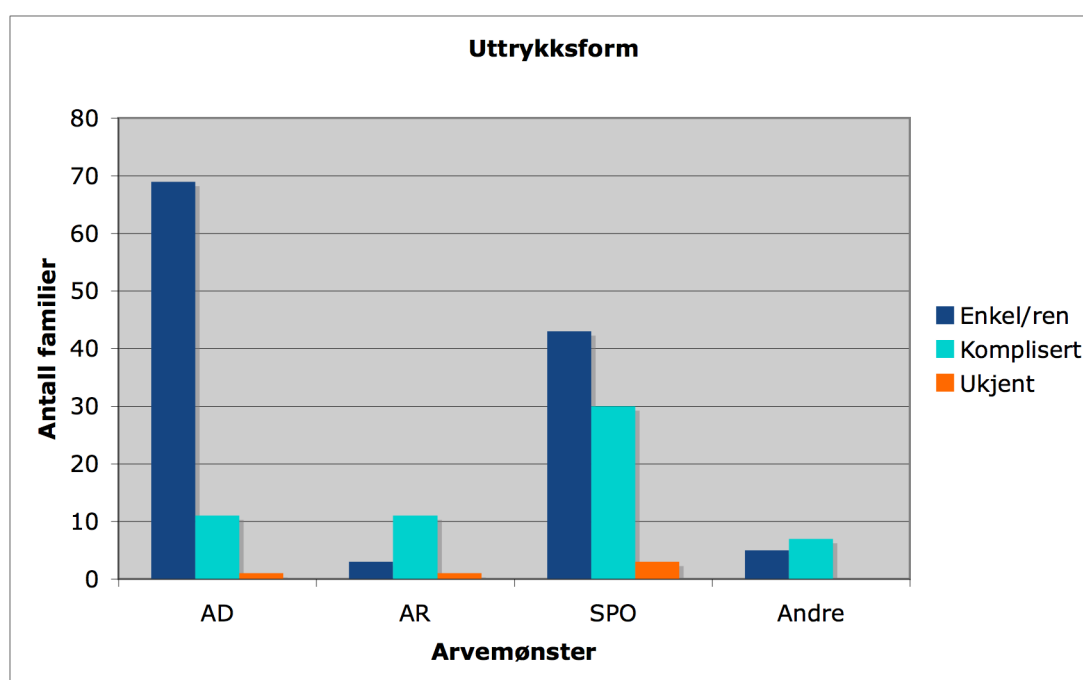
Av de sporadiske tilfellene, er 57% enkle sykdomsbilder, og 39% kompliserte (Figur 16).

	Ren	Komplisert	Ukjent	Totalt
AD	69	11	1	81
AR	3	11	1	15
SPO	43	30	3	76
Andre	5	7	0	12
Totalt	120	59	5	184

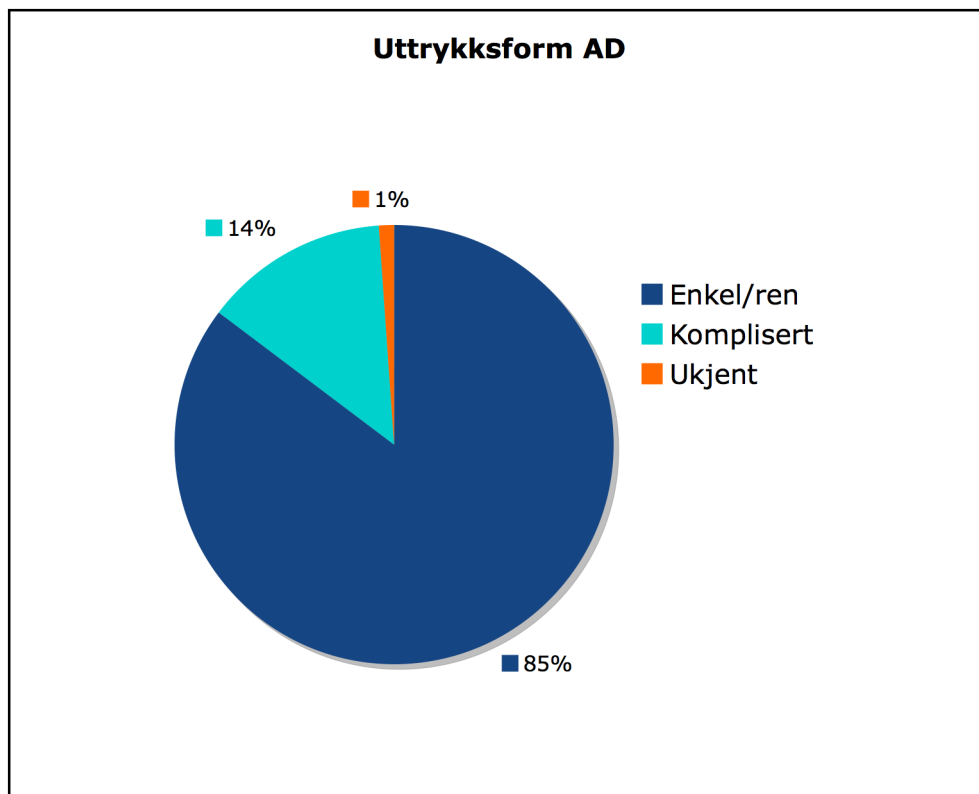
Tabell 10: Fordeling av ren og komplisert HSP, for antall familier totalt, og fordelt på nedarvingsform.



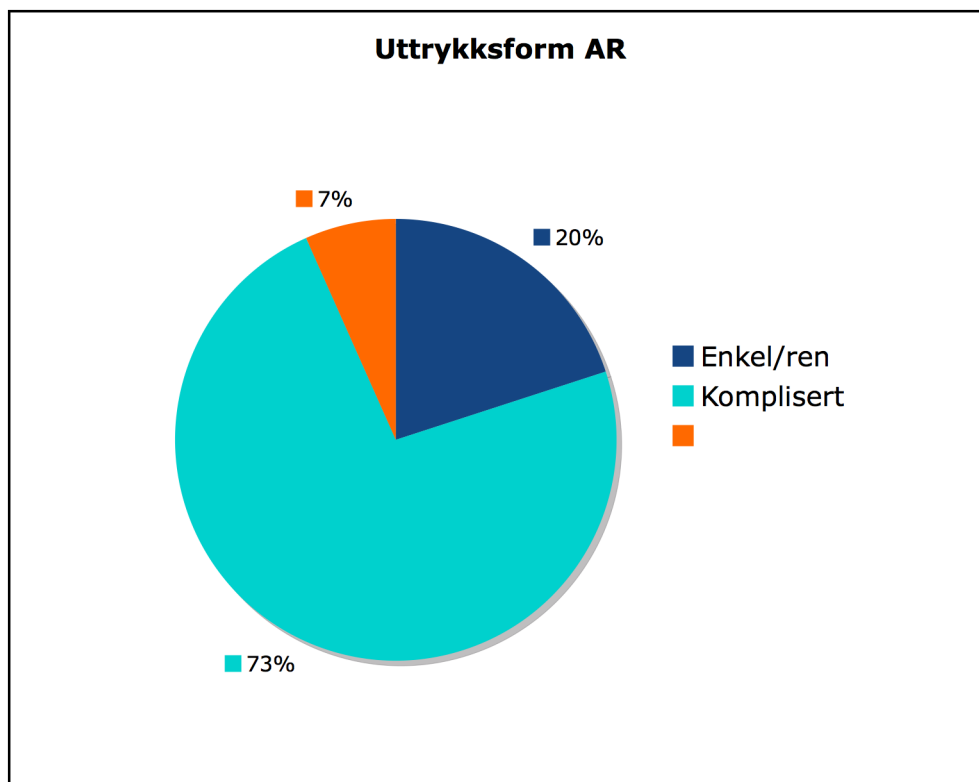
Figur 12: Uttrykksform for HSP i ren og komplisert form, fordelt på andel familier.



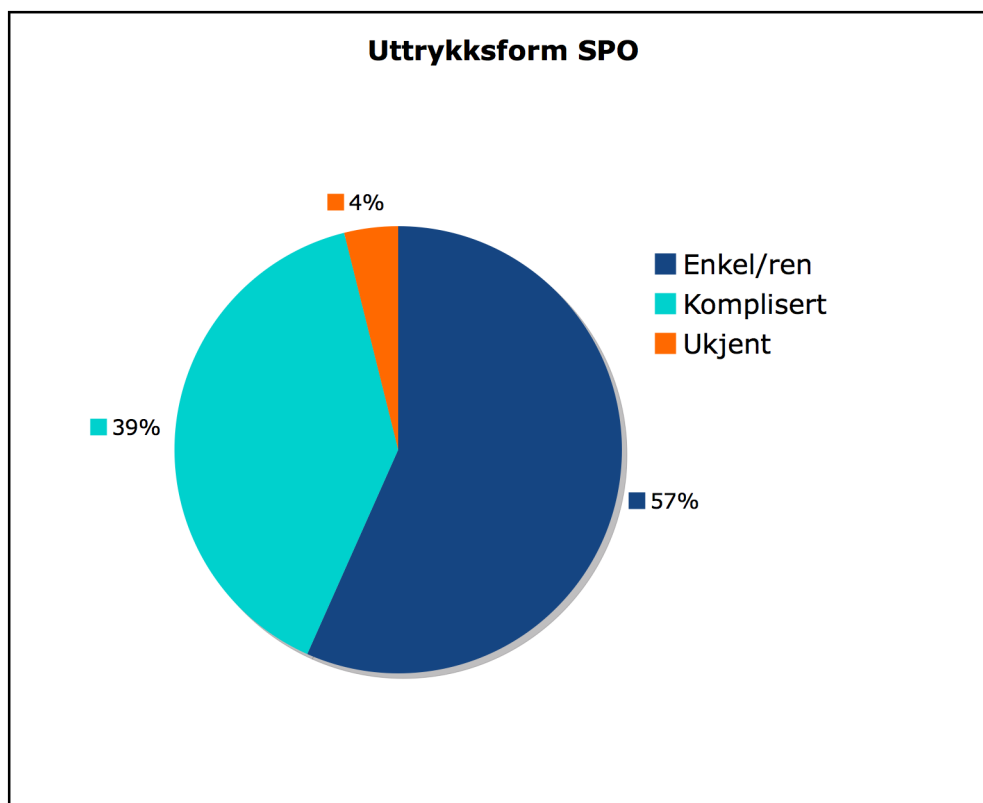
Figur 13: Uttrykksform antall familier innen nedarvingsmønster.



Figur 14: Uttrykksform andel familier med AD HSP.



Figur 15: Uttrykksform andel familier med AR HSP.



Figur 16: Uttrykksform andel familier med SPO HSP.

### **Nedarvingsform og type mutasjon**

Genetisk diagnostisering blir stadig mer tilgjengelige med dagens metoder. Mutasjon i genet SPG4 den hyppigste kjente mutasjonen i HSP (Tabell 11). Det gjelder både i familier med dominant arvegang, og der spontan mutasjoner forekommer. Videre er SPG3 og SPG31 identifisert i de dominante HSP, med henholdsvis seks, og tre tilfeller i databasen. Alle tre familier med SPG11 viser recessiv arvegang. De fleste familier med dominant nedarvingsform har andre, eller ukjente, mutasjoner. For disse er diagnosen gjort klinisk, etter at andre differensialdiagnoser er utelukket. Særlig for sporadiske tilfeller av HSP er det fortsatt stor overvekt av de som har uavklart genetik.

To pasienter i datamaterialet har fått diagnosen MS, og hos én person er det funnet en tumor som muligens forklarer symptomene. Det har vært spørsmål om ALS eller PLS kan være årsak til symptomene hos hhv. to personer hver. Alle disse individene er inkludert i beregningene på databasen, der aktuell informasjon er tilgjengelig.

For mange pasienter med ukjent genetisk årsak er det lett i, og ekskludert mange gener. For fire pasienter er det gjort multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), med negativt resultat. Hos mange med fortsatt ukjent mutasjon, er SPG4, SPG3 og SPG31 utelukket, og gjelder hhv. 111, 53 og 57 pasienter. SPG8 og SPG42 er andre mutasjoner som hyppig er undersøkt, og de er negative hos hhv. 30 og 25 individer. Flere pasienter er undersøkt også for SPG11, hvor to foreløpig er negative, og hvor flere fortsatt ventet på svar på genanalysen ved tidspunkt for denne versjonen av databasen. Andre genanalyser som er gjort på noen utvalgte personer er SPG7, SPG1, SPG2, Friedreich's ataxi (FRDA), Charcot-Marie-Tooth (MNF2, MPZ, GJB1, NEFL, PMP22), fragilt X premutasjon syndrom (FrX), PSEN1, SOD1, POLG, og

SCA1, 2, 3, 6. Den genetiske diagnostiseringen er tidkrevende arbeid, og er ikke fullført for hele databasen. Det er derfor for aktuelle mutasjoner utført beregninger kun for de hyppigste mutasjonsformene, hvor disse er påvist. Hos tre SPO er det påvist adrenomyeloneuropati (AMN), en form av adrenoleukodystrofi (ALD).

<b>Gen</b>	<b>Probander</b>	<b>Totalt</b>	<b>AD</b>	<b>AR</b>	<b>SPO</b>	<b>X</b>	<b>Usikker arv</b>
<b>SPG4</b>		42		33	0	8	0
<b>SPG3</b>		6		6	0	0	0
<b>SPG31</b>		3		3	0	0	0
<b>SPG11</b>		3		0	3	0	0
<b>Andre</b>		130		39	12	68	3
<b>Totalt</b>		184		81	15	76	3

Tabell 11: Nedarvingsform for antall familier, fordelt på mutasjoner.

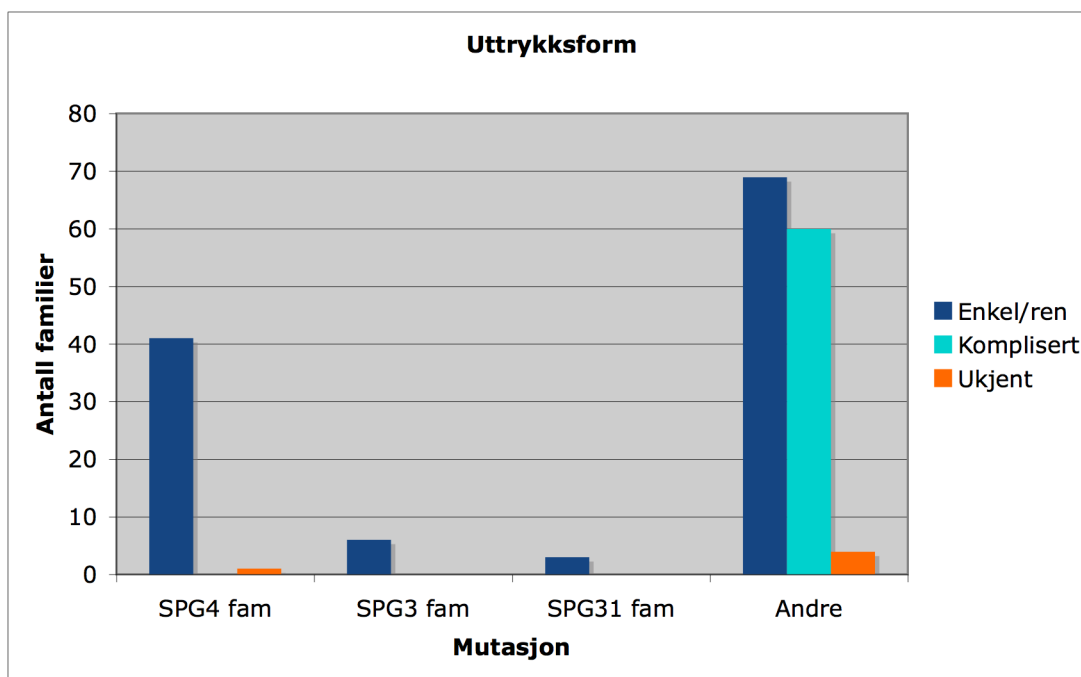
Tidligere i oppgaven har vi sett at ren form for HSP er hyppigst, hos 64% av probandene i materialet. Komplisert form utgjør 33%, og hos 3% av probandene foreligger ikke denne informasjonen.

Når vi tar for oss de hittil best kjente mutasjonene, SPG4, SPG3, og SPG31, som alle viser dominant nedarvingsmønster, ser vi et annet bilde. Alle disse viser en ren form for HSP hos våre familier (Tabell 12, Figur 17). Totalt utgjør disse 51 av 184 familier, og at ingen av de er kompliserte i sin uttrykksform, kan skyldes tilfeldigheter.

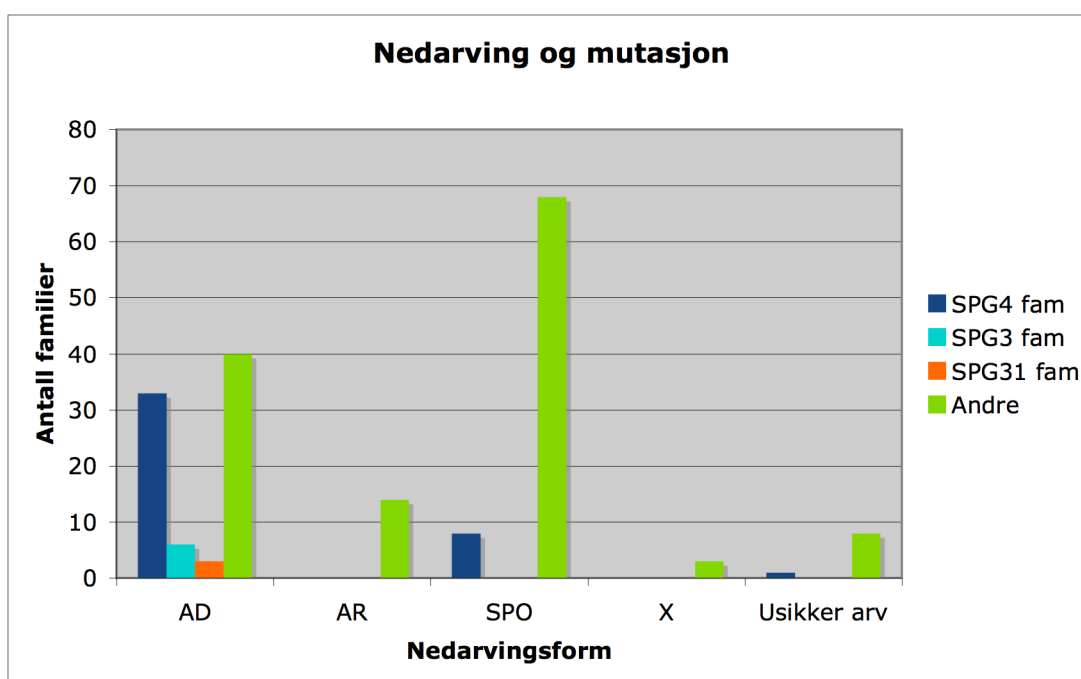
Hos de restrerende familiene uten kjent mutasjon, er ren og komplisert form nesten like hyppig, med henholdsvis 69, og 60 tilfeller.

	<b>Totalt</b>	<b>Enkel/ren</b>	<b>Komplisert</b>	<b>Ukjent</b>
<b>SPG4 fam</b>	42	41	0	1
<b>SPG3 fam</b>	6	6	0	0
<b>SPG31 fam</b>	3	3	0	0
<b>Andre</b>	133	69	60	4
<b>Totalt</b>	184	119	60	5

Tabell 12: Fordeling av ren og komplisert form i ulike mutasjoner.



Figur 17: Uttrykk i ren og komplisert form, fordelt på antall familier innen kjent mutasjon.



Figur 18: Antall påviste mutasjoner (de hyppigste) fordelt på nedarvingsform.

### Forekomst

De 304 pasientene i databasen kommer fra flere ulike steder i Norge, og er lagt til etter oppsøkende arbeid. Derfor er datamaterialet som har blitt gjennomgått relativt stort i forhold til den totale pasientmengden i Norge. Særlig er mange pasienter i sør-østlige Norge inkludert. Fordi denne oppgaven er deskriptiv for den gjennomgåtte databasen, ser den på kjennetegn ved de pasientene som allerede har blitt diagnostisert med HSP. Hvis vi likevel antar at denne prevalensen kan overføres til resten av landet i dag, og ekstrapolerer fra tidligere tall for prevalens, kan vi finne et antatt tall for antall pasienter i Norge i dag.



Prevalensen estimert i 2008 på en pasientgruppe i sør-østlige Norge, ble gjort i en betemt populasjon med definerte kliniske kriterier, og med påvist mutasjon. Mange usikre tilfeller måtte utelukkes, og kun AD, AR, eller SPO med kjent mutasjon ble inkludert. Totalprevalensen for HSP var 7.4/100 000; for AD 5.5/100 000, AR 0.6/100 000, og SPO 1.3/100 000. Totalpopulasjonen undersøkt var på 2,63 millioner innbyggere. Med en totalpopulasjon i Norge i dag på 5 millioner, finner vi at antall pasienter til sammen skal ligge på 370, antall med AD er 275, AR er 30, og SPO er 65. I dette datamaterialet er det totalt 304 pasienter, AD utgjør 174 pasienter, AR 21, og SPO 67 pasienter. 42 personer har en enten x-bundet arv, eller står ikke oppført med nedarvingsmønster. Fordi databasen omfatter alle med diagnosen HSP, uavhengig av om mutasjon for SPO er kjent eller ikke, kan ikke tallene direkte sammenliknes. Det er bare fem pasienter med SPO som har fått påvist mutasjon i denne databasen. Hvis vi sammenlikner tall for AD og AR, ser vi at databasen kan tenkes å omfatte omtrent 63% (174/275) av Norges AD HSP, og 70% (21/30) av AR HSP. Hvis vi tenker at 304 pasienter tilsvarer 70% av pasientene i Norge, kan vi anta at det er omtrent 430 pasienter med HSP i Norge totalt, hvis vi inkluderer også SPO med hittil ukjent mutasjon.

## DISKUSJON OG KONKLUSJON

Fordi HSP er en arvelig sykdom, er det vanskelig å si med sikkerhet om prevalens og insidens kan overføres til landsdeler med færre inkluderte pasienter. Norge er et langstrakt land, og det kan tenkes at genetisk sammensetning for ulike karakteristika og sykdommer er forskjellig i de ulike landsdelene. Hvis vi likevel antar at moderne infrastruktur har bidratt til å utjevne genetiske forskjeller, kan vi anta at tallene for prevalens fra 2008 kan overføres til dagens Norge. Da kan vi estimere et antall pasienter med HSP i Norge i dag til rundt 430 pasienter totalt.

Oppgaven har gått gjennom et datamateriale på til sammen 304 pasienter, fordelt på 184 ulike familier. HSP er en sjelden sykdom, med få pasienter og familier i befolkningen. Informasjonen som foreligger i det aktuelle datamaterialet utgjør en stor del av alle de med HSP i Norges totalbefolkning, hvis vi antar at det totalt er omtrent 430 pasienter med sykdommen i Norge. Likevel er dette et begrenset antall pasienter, spesielt med tanke på hvor få vi kjenner til innen de ulike nedarvingsformene, og de kjente mutasjonene. Databasen omfatter ikke barn, og vi kan derfor anta at prevalens og totalt antall pasienter med HSP i virkeligheten er høyere enn det vi har beregnet her. Vi kan derfor ikke automatisk dra sikre konklusjoner på grunnlag av den informasjonen som her foreligger. Ved senere forskning, vil det være viktig å sammenlikne funn med undersøkelser fra andre land, hvor vi videre må ta høyde for en noe annen genetisk sammensetning for de ulike mutasjonene. HSP er en relativt ukjent sykdom, hvor det til i dag er gjort lite forskning på tvers av landegrenser. Dette vil være en oppgave for fremtiden, hvor man da kan gjøre undersøkelser på et totalt sett større pasientmateriale. Oppgaven er forøvrig deskriptiv for den tilgjengelige informasjonen om kjennetegn ved pasientene vi har i databasen.

I databasen har 85% av familiene en sikker diagnose (diagnose I), og diagnosen har vært sikker eller høyst trolig hos totalt 91% av familiene (diagnose I og diagnose II). De med diagnose III (12 av 182 familier) har fortsatt flere differentialdiagnoser som ennå ikke er fullstendig utelukket, selv om det antas at de har HSP. To av pasientene i datamaterialet har muligens diagnosen MS, og for noen er differensialdiagnosene ALS og PLS (primær lateral sklerose) foreslått, men enda ikke utelukket. Noen av pasientene har ut over spastisitet i underekstremitetene også spastisitet i overekstremitetene, asymmetrisk debut, eller bulbære symptomer, uten at det er funnet noen genetisk forklaring på dette. Det er mulig at det for disse pasientene er andre årsaker til sykdomsbildet enn sykdommen HSP. Alle individene i datamaterialet er likevel inkludert i beregningene, uavhengig av sikkerhet av diagnosen, noe som vil bidra til feilberegninger om disse senere skulle vise seg å ha andre diagnoser. Det har ikke blitt observert noen forskjell på fordeling av gjennomgåtte egenskaper og karakteristika med tanke på kjønn.

Sikre konklusjoner må derfor av flere grunner trekkes med varsomhet, men kan ses som tendenser, og bør sammenliknes med funn i andre populasjoner.

Selve databasen inneholder informasjon om svært mange ulike parametre ved HSP, samtidig som den er ufullstendig for flere av de karakteristikkene som her er jobbet med. Flere av pasientene mangler informasjon om lett tilgjengelige fakta, som kjønn, debutalder, debutsymptomer og uttrykksform, som er undersøkt i oppgaven. Det er også for øvrig mange mangelfulle opplysninger i databasen, og den oppfattes som

relativt uoversiktlig som råmateriale. Konsekvent utfylling av alle tilgjengelige opplysninger for hver enkelt pasient ville både ha gitt databasen høyere kvalitet i seg selv, og lettet arbeidet med å sammenfatte informasjonen. I tillegg kan man spørre seg om hvorvidt noen parametre er overflødige, og framfor å bedre datamaterialet, heller bidrar til å gjøre det mer uoversiktlig. Særlig gjelder dette de egne kolonnene for ulike mulige symptomer, som heller kunne ha vært oppført kun for de pasientene de gjelder.

I framtiden vil kvaliteten av databasen og fullstendig utfylte opplysninger i enda større grad bli viktig, da man får stadig økende kunnskap om det genetiske grunnlaget som man kan gjøre videre undersøkelser på, og når internasjonalt forskningssamarbeid eventuelt startes opp. Også statistiske beregninger på tallmaterialet er i framtiden viktig for å trekke sikrere slutninger om kjennetegn ved HSP i Norge.

### **Nedarvingsform**

Dominant arvegang er hyppigst, hos 82 familier (44%). Deretter kommer sporadiske former, hos 67 familier (41%), hvor familiær opphopning ikke er kjent eller funnet. Recessiv arvegang forekommer hos 14 familier (8%). X-bundet arv har vært påvist hos langt færre. 39 familier (5%) i materialet har en usikker nedarvingsform.

Av de med kjent nedarvingsform, er affiserte individer med dominant arvegang langt hyppigere enn recessiv nedarving. Dette samsvarer både med det man skulle anta i forhold til kunnskap om mendelsk nedarvingsmønster, og hva som er sett i tidligere populasjonsundersøkelser. Andelene av de ulike mutasjonsformene er relativt lik andre rapporter fra Europa og Nord-Amerika.

Særlig for de recessive familiene hvor det er få tilfeller, må egenskapene vi har trukket fram for disse ses i lys av tidligere funn.

Bare fem pasienter med SPO har kjent mutasjon i datamaterialet. Flere mutasjoner er undersøkt og utelukket hos flere av pasientene med SPO. Av disse er 50 SPG4-negative, 25 SPG3-negative, 23 er SPG31-negative, og 4 er SPG8-negative.

Etter hvert som de sporadiske probandene i datamaterialet får påvist en mutasjon, flyttes de ofte over i en "arvelig" gruppekategori, etter tilleggsinformasjonen dette medfører. Derfor er det vanskelig å si hvor mange av de sporadiske probandene det er som i virkeligheten er arvelige og ikke. I stor grad er de sporadiske tilfellene i dette datamaterialet pasienter hvor andre kjente familiemedlemmer ikke er syke. Klinisk er de en gruppe som må undersøkes ekstra nøye med tanke på differensialdiagnoser, da de ikke har noen kjent mutasjon eller nedarvingsmønster i familien. I tillegg må SPO følges ekstra nøye opp, grunnet mulighet for endring i fenotype, og med nye genotype-tester som etter hvert blir tilgjengelige.

### **Debutalder**

For alle med kjent debutalder (262 individer), har totalt 31% symptomer innen fylte ti års alder. Også når vi deler inn i AD, AR og SPO debuterer tilnærmet 30% med symptomer på HSP innen ti års alder (som hos totalmaterialet). Tidlig sykdomsdebut er dermed det langt vanligste. Deretter er debutalder jevnt fordelt utover de neste tiår for totalmaterialet sett under ett, mens debut etter 50 års alder er sjeldnere.

Median onset-alder for AD er 21,5 år (0-65), for AR 17,0 år (1-40), og for SPO 40,3 år (0-69). Sammenliknet med medianen, er gjennomsnittlig debutalder noe høyere for AD (24,3 år) og AR (17,8 år), og lavere for SPO (33,3 år). I dette datamaterialet er det ingen AR som debuterer med HSP etter fylte 40 år. Dette viser at AR debuterer tidligere enn AD, hvilket stemmer overens med resultater funnet i tidligere studier. AD har en større spredning i debutalder etter ti års alder enn AR, med relativt jevn fordeling på de neste tiår. Etter fylte 50 år er det likevel kun 9% av de med AD som har sykdomsdebut. Hos SPO er det en ny debuttopp her, med 30% av individene som får symptomer etter 50 års alder. Median debutalder for SPO er også en hel del høyere enn for AD og AR. SPO viser derfor for sykdomsdebut en større variasjon i klinisk uttrykk enn AD og AR, som også er tilfelle for flere av parametrene oppgaven ser på. Likevel er det for alle mutasjonsformene stor variasjon i debutalder, på tross av noen tendenser og forskjeller vi her har sett.

### **Debutsymptom**

Spastisitet er sykdommens hovedkjenntegn, er klart hyppigste debutsymptom hos både AD, AR og SPO. Hvis man tolker ordene "snubletendens", "stivhet", "kramper" og "subbing" alle som uttrykk for spastisitet, får vi at spastisitet er første symptom hos 160 av 244 individer (66%). Av totalmaterialet utgjør ustøhet debutsymptomet hos 61 individer (24%). Smerter er sjeldnere, og forekommer hos 21 personer (9%) som første tegn på sykdommen. Vannlatingsforstyrrelser er noe mer uvanlig, det samme gjelder debutsymptomer som hypotoni, dysartri, og andre sjeldne symptomer, som vi ser kun unntaksvis.

For AD HSP er debutsymptomene som hos totalmaterialet, med spastisitet oftere enn ustøhet. For både AR og SPO, derimot, er ustøhet noe vanligere enn spastisitet som første uttrykk, og utgjør hhv. 36% og 37%. Dette kan være et uttrykk for at recessiv HSP har en mer komplisert fenotype, med større variasjon i symptomene.

### **Uttrykksform**

Det er stor heterogenitet i klinisk uttrykk både mellom individer innenfor samme familie, mellom ulike familier, og innen de forskjellige mutasjons- og nedarvingsformene. Av denne grunn er klinisk uttrykk beregnet ut fra hvert enkelt individ framfor familien, når det gjelder debutalder og debutsymptom, og slik får vi fram den store variasjonen.

Når vi ser på uttrykksform, er 120 (64%) av familiene rene, og 59 (33%) er kompliserte. Hos to av familiene er det både individer med ren, og med komplisert uttrykksform. Ellers har individer innen samme familie i dette datamaterialet i hovedsak samme uttrykksform for HSP.

Ren uttrykksform for datamaterialet sett under ett er langt hyppigst, og dominerer særlig for de med AD. AR er oftest komplisert i uttrykk, og viser større variasjon i kliniske symptomer enn AD. SPO uttrykker i større grad både ren og komplisert form for sykdommen, som er forventet ut fra ukjent nedarvingsmønster, og hvor flere trolig er av AR. Dette samsvarer med tidligere funn fra andre studier.

Av de kjente genene hvor mutasjon kan gi HSP, er SPG4 det vanligste (42 familier), etterfulgt av SPG3 (6 familier) og SPG31 (3 familier). Alle disse er oftest rene. Alle

tre SPG11 i materialet er derimot kompliserte. Dette kan tyde på at med økende kunnskap om de aktuelle mutasjonene, kan man muligens få et litt mer oversiktlig bilde av HSP, som per dags dato er svært variabelt i uttrykk og form.

Det er flere individer som ikke er oppgitt med verken ”ren” eller ”komplisert” i datamaterialet, og det er dermed vanskelig å si om det i realiteten er større variasjon i uttrykksform i familiene enn det vi kan se her. På grunnlag av dette kan man tenke at inndeling i ren og komplisert form er lite nyttig, og er i ferd med å bli en gammeldags måte å systematisere HSP på. Likevel har vi benyttet disse egenskapene også i dette datamaterialet, da det fortsatt er en inndeling som brukes.

Årsaken til den store kliniske heterogeniteten særlig i uttrykksform, skyldes trolig at det er andre faktorer ut over det genetiske som spiller inn, man som man ikke har kunnskap om i dag. Det kan blant annet i virkeligheten være flere gener som påvirker hverandre, hvor HSP ikke vil være en ren monogenetisk sykdom. Videre kan miljøfaktorer som vi i dag enda ikke kjenner til, virke inn på sykdomsbildet. I framtiden håper man å kunne gjøre studier med monogenetiske tvillinger, for å identifisere andre årsaker til det kliniske bildet for HSP, og faktorer som virker inn på sykdommen. Mye fordi HSP er en sjelden sykdom, har ikke dette latt seg gjøre enda. Framtidig internasjonalt samarbeid om denne pasientgruppen vil være nyttig, for å få flere pasienter, og mer omfattende materiale å forske og konkludere på.

### **Avslutningsvis**

HSP er en sykdom som det er vanskelig å si mye sikkert om når det kommer til klinisk forløp, grunnet uttalt heterogenitet mellom individer, og innen samme familie. Der det tidligere var vanlig å dele sykdommen inn i ren og komplisert form, er det nå en økende tvil om dette er en hensiktsmessig inndeling. Ny kunnskap om mutasjoner og nedarvingsmønster vil derimot være nyttig i diagnostisering, og i genetisk veiledning først og fremst.

Fortsatt er det hos fleste familiene enda ikke fastlått en mutasjon, og mye av framtidens arbeid ligger i å finne disse. Kjente mutasjonsformer har økt raskt i de senere år, og flere pasienter kan vente å få kjennskap til sikre genetiske årsaker til sine tilstander i framtiden.

I tillegg gjenstår mye når det gjelder forståelsen av hva som bidrar til ulikhetene i klinisk bilde hos pasientene. Genetisk arbeid med HSP er relativt nytt, og miljøfaktorer har man enda ikke forsøkt å identifisere ved systematisk metode. Fordi HSP er en sjelden sykdom, er det relativt få pasienter man har å ta av for forskning. Tvillingstudier, og identifisering av multifaktorielle påvirkninger på det genetiske grunnlaget for sykdommen, vil være viktig i framtiden. Også internasjonalt forskningssamarbeid vil være av betydning for å øke antall pasienter med HSP, og slik lettere kunne se det større bildet og trekke sikrere slutninger om sykdommens årsaker og forløp.

Fortsatt er behandlingsalternativene svært begrensede, og hovedfokus her ligger på tilrettelegging og symptomlindring.

## LITTERATURHENVISNING

- 1) Espinós C, Palau F. Genetics and pathogenesis of inherited ataxias and spastic paraplegias. *Adv Exp Med Biol* 2009; 652:263-96.
- 2) Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. *Curr Neurol Newroscl. Rep.* 2006. Jan;6(1):65-76.
- 3) Crosby AH, Proukakis C. Is the transportation highway the right road for hereditary spastic paraplegia? *Am J Hum Genet* 2002;71(5):1009–1016.
- 4) Reid E. Many pathways lead to hereditary spastic paraplegia. *Lancet Neurol.* 2003;2(4):210.
- 5) Tallaksen CM, Dietrichs E. T. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser - spinocerebellære lidelser. *Tridsskr Nor Laegeforen* 2004; 124(17):2233-5.
- 6) UpToDate. Disorders affecting the spinal cord. 2011.  
[http://www.uptodate.com/contents/disorders-affecting-the-spinal-cord?source=search\\_result&search=hereditary+spastic+paraplegia+SPG&selectedTitle=2%7E10#H1](http://www.uptodate.com/contents/disorders-affecting-the-spinal-cord?source=search_result&search=hereditary+spastic+paraplegia+SPG&selectedTitle=2%7E10#H1) (08.04.2012).
- 7) Rosulescu E, Stanoiu C, Buteica E. Hereditary spastic paraplegia. *Rom J Morphol Embyol.* 2009; 50(2):299-303.
- 8) Lau KK, Ching CK, Mak CM. Hereditary spastic paraplegias. *Hong Kong Med J.* 2009; 15(3):217-20.
- 9) Skre H. Hereditary spastic paraplegia in Western Norway. *Clinical Genetics* 1974; 6:165-183.
- 10) Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132:1577-88.